Stawska, B
Lane Medical Library
RIMR

Hommage de l'auteur
Boleslawa Stawska

LAUSANNE
1910

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE
FACULTÉ DE MÉDECINE

ÉTUDES
SUR LE VENIN DE COBRA

PAR

Mlle BOLESLAWA STAWSKA
Assistante de Physiologie à l'Université de Lausanne

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de Lausanne pour l'obtention du grade de

Docteur en Médecine

(*Travail de l'Institut de Physiologie de Lausanne*).

LIÉGE
IMPRIMERIE H. VAILLANT-CARMANNE
(Soc. An.)
8, RUE SAINT-ADALBERT, 8
1910

RIMR
N.Y. ACADEMY OF MEDICINE

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE

FACULTÉ DE MÉDECINE

ÉTUDES

SUR LE VENIN DE COBRA

PAR

Mlle BOLESLAWA STAWSKA

Assistante de Physiologie à l'Université de Lausanne

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de Lausanne pour l'obtention du grade de

Docteur en Médecine

(*Travail de l'Institut de Physiologie de Lausanne*).

LIÉGE

IMPRIMERIE H. VAILLANT-CARMANNE

(Soc. An.)

8, RUE SAINT-ADALBERT, 8

—

1910

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE

FACULTÉ DE MÉDECINE

La Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne, sans se prononcer sur les opinions du candidat et ensuite des rapports favorables de MM. les professeurs ARTHUS *et* GALLI, *autorise la publication de la thèse intitulée*

Etudes sur le Venin de Cobra

présentée par Mademoiselle BOLESLAWA STAWSKA *pour l'obtention du grade de* Docteur en Médecine.

Lausanne, le 24 Juillet 1910.

Le Doyen,
Dr SPENGLER.

[612.014.46] [Q 1260 9150]

ÉTUDES SUR LE VENIN DE COBRA,

par Mlle Boleslawa Stawska,

Assistante de physiologie à l'Université de Lausanne.

Désirant étudier l'action du sérum antivenimeux sur l'intoxication consécutive à l'injection intraveineuse de venin de cobra dans les veines du lapin, j'ai dû rechercher d'abord les conditions les plus favorables à cette étude. C'est ainsi que je me suis appliquée à déterminer les conséquences de l'injection de quantités variables de venin.

Pour éviter les inconvénients pouvant résulter de l'inégalité de la vitesse d'absorption plus ou moins rapide du venin, j'ai fait l'injection dans les veines de l'animal, me conformant à la coutume des biologistes traitant des questions d'intoxication.

Le venin que j'ai eu à ma disposition, était un venin conservé, desséché depuis une dizaine d'années, mais encore très actif, puisqu'injecté dans les veines de lapins de 2 kilogrammes, à la dose de 2 milligrammes, il en provoquait la mort en 20 à 25 minutes. Je l'ai dissous dans l'eau salée à 1 pour 100, à raison de 1 pour 1000. Cette solution, conservée en flacon bouché à une température inférieure à 10°, a gardé sa toxicité intégralement pendant plusieurs semaines.

Les expériences ont été faites sur des lapins non anesthésiés. Les injections ont été faites dans la veine marginale de l'oreille. J'ai recueilli les courbes de la respiration diaphragmatique et de la pression carotidienne, la première au moyen d'un explorateur de respiration appliqué sur la région abdominale supérieure et communiquant avec un tambour enregistreur ; la seconde au moyen d'un hémodynamomètre inscripteur communiquant avec la carotide par un tube semi-rigide rempli de liquide antihémostatique et terminé par une canule à pression de Fr. Franck.

Voici mes expériences :

Expérience 1. — Lapin de 1630 grammes. Injection de 1 milligramme de venin, soit 0.61 mmgr. par kilogr.

TEMPS.	Pression artérielle moyenne.	Oscillations cardiaques de la pression.	Rythme cardiaque.	Rythme respiratoire.	REMARQUES.
Avant l'injection	10.2	minimes	210	45	
1/2 min. apr. l'inj.	9.0	»	210	45	
1 » »	8.3	»	210	45	
2 » »	8.4	»	210	50	
3 » »	9.0	»	210	50	
4 » »	9.1	»	210	50	
8 » »	9.6	»	210	45	
12 » »	9.4	»	210	45	
16 » »	9.7	»	210	45	
18 » »	9.4	»	210	45	
22 » »	9.3	»	210	45	
26 » »	9.6	»	210	40	Chang. respir.
30 » »	9.5	1 mm	210	40	Accid. card.
32 » »	9.4	2 »	180	40	
34 » »	9.4	4 »	160	36	
35 » »	9.5	8 »	75	35	
36 » »	9.5	10 »	60	32	
37 » »	9.6	12 »	50	28	
38 » »	10.8	15 »	50	25	
40 » »	10.4	6 »	50	22	
42 » »	10.9	minimes	60	20	
43 » »	10.2	»	60	15	
44 » »	8.0	»	60	—	Arrêt respir.
45 » »	4.6	4 mm	110	—	
46 » »	2.5	2 »	140	—	
47 » »	1.1	minimes	—	—	
48 » »	0.0	—	—	—	Arrêt card.

Les points essentiels à relever dans cette expérience sont les suivants.

Aussitôt après l'injection, il se produit une chute légère et de courte durée de la pression carotidienne et une petite accélération du rythme respiratoire.

Ces phénomènes disparus, il n'y a rien à noter pendant une assez longue période (26 minutes). Alors seulement se produisent des changements respiratoires : le rythme se ralentit, la forme du graphique se modifie ; la respiration prend un caractère dyspnéique, non pas par l'amplitude des respirations, mais par l'intervention de la musculature respiratoire thoracique et par l'exagération des mouvements de la face.

Peu après, mais pourtant très nettement après (30 minutes), les oscillations cardiaques s'amplifient, sans que la pression artérielle soit augmentée ou diminuée.

Plus tard, la dyspnée devient plus intense, les oscillations cardiaques de la pression deviennent énormes, la pression artérielle augmente, le rythme cardiaque est lent.

L'arrêt respiratoire se produit à 44 minutes ; on note encore quelques mouvements respiratoires profonds de la face, non accompagnés de mouvements d'expansion thoracique. La pression artérielle baisse rapidement, et le cœur, après un effort très temporaire (45e ou 46e minutes), s'affaiblit définitivement, et cesse de traduire son activité sur le graphique à 48 minutes.

Si on ouvre à ce moment la cage thoracique, on observe encore des contractions cardiaques faibles, d'abord générales, puis limitées aux oreillettes, persistant pendant plusieurs minutes.

Expérience 2. — Lapin de 2000 grammes. Injection de 1.5 milligramme de venin, soit 0.75 mmgr. par kilogr.

TEMPS.	Pression artérielle moyenne.	Oscillations cardiaques de la pression.	Rythme cardiaque.	Rythme respiratoire.	REMARQUES.
Avant l'injection	12.4	minimes	220	45	
1/2 min. apr. l'inj.	11.6	»	220	45	
1 » »	10.3	»	220	45	
2 » »	9.9	»	220	65	
3 » »	12.2	»	220	60	
4 » »	12.6	»	220	80	
6 » »	12.5	»	220	45	
10 » »	12.4	»	220	45	
14 » »	12.4	»	220	45	
18 » »	12.7	»	220	45	
20 » »	12.6	»	220	42	Chang. respir.
22 » »	12.6	»	220	40	
25 » »	12.7	»	220	40	
27 » »	12.5	2 mm	150	40	Accid. card.
28 » »	12.4	3 »	150	40	
29 » »	12.5	3 »	150	38	
30 » »	12.4	4 »	140	36	
32 » »	12.2	6 »	140	35	
34 » »	12.2	7 »	100	35	
36 » »	12 2	8 »	75	35	
38 » »	12.7	11 »	70	32	
40 » »	13.2	15 »	50	32	
42 » »	14.0	14 »	45	30	
44 » »	13.3	4 »	110	20	
45 » »	12.5	4 »	120	15	
46 » »	10.4	2 »	110	—	Arrêt respir.
47 » »	4.7	1 »	90	—	
48 » »	0.4	minimes	—	—	
49 » »	0.0	—	—	—	Arrêt card.

Expérience 3. — Lapin de 2350 grammes. Injection de 1.75 milligramme de venin, soit 0.74 milligr. par kilogramme. Il faut noter que la quantité absolue du venin injecté dans cette expérience est plus grande que dans l'expérience 2, mais que les quantités injectées rapportées à 1 kilogramme d'animal sont égales.

TEMPS.	Pression artérielle moyenne.	Oscillations cardiaques de la pression.	Rythme cardiaque.	Rythme respiratoire.	REMARQUES.
Avant l'injection	11.5	minimes	220	70	
1/2 min. apr. l'inj.	9.6	»	220	70	
1 » »	7.6	»	220	70	
2 » »	9.9	»	220	85	
3 » »	10.3	»	220	75	
4 » »	10.6	»	220	70	
6 » »	10.6	»	220	70	
8 » »	10.4	»	220	70	
10 » »	10.5	»	220	70	
14 » »	10.6	»	220	70	
16 » »	10.5	»	220	70	
17 » »	10.7	»	220	70	
20 » »	10.4	»	—	60	Chang. respir.
24 » »	—	—	—	55	Caillot.
25 » »	10.4	3 mm	100	50	Accid. card.
27 » »	10.4	4 »	90	45	
30 » »	—	—	—	40	Caillot.
31 » »	—	—	—	36	Caillot.
32 » »	13.8	minimes	180	32	
34 » »	14.1	»	200	25	
35 » »	13.8	»	180	—	Agitation.
36 » »	10.4	5 mm	90	—	Arrêt respir.
37 » »	6.1	8 »	60	—	
38 » »	2.6	1 »	30	—	
39 » »	0.0	—	—	—	Arrêt card.

Expérience 4. — Lapin de 2400 grammes. Injection de 2 milligrammes de venin, soit 0.83 mmgr. par kilogramme.

Avant l'injection	11.9	minimes	200	65	
1/2 min. apr. l'inj.	10.9	»	200	65	
1 » »	11.3	»	200	65	
2 » »	11.5	»	200	65	
4 » »	11.9	»	200	65	
6 » »	12.2	»	200	65	
8 » »	12.4	»	200	62	Chang. respir.
10 » »	12.4	3 mm	150	50	Accid. card.
11 » »	12.2	14 »	90	45	
12 » »	12.5	26 »	75	36	

TEMPS.	Pression artérielle moyenne.	Oscillations cardiaques de la pression.	Rythme cardiaque.	Rythme respiratoire.	REMARQUES.
13 » »	13.7	32 »	70	24	
14 » »	14.3	28 »	50	21	
15 » »	14.7	26 »	45	18	
16 » »	15.1	14 »	40	16	
17 » »	12.5	5 »	50	—	Arrêt respir.
18 » »	8.0	minimes	—	—	
19 » »	4.3	2 mm	80	—	
20 » »	0.6	minimes	—	—	
21 » »	0.0	—	—	—	Arrêt card.

Il convient de noter ici la précocité de la mort, pour une dose absolue et relative qui ne diffère pas beaucoup des doses employées dans les expériences 2 et 3 (21 minutes au lieu de 39 et 48).

Expérience 5. — Lapin de 2150 grammes. Injection de 2 milligrammes de venin, soit 0.93 mmgr. par kilogramme.

TEMPS.	Pression artérielle moyenne.	Oscillations cardiaques de la pression.	Rythme cardiaque.	Rythme respiratoire.	REMARQUES.
Avant l'injection	10.9	minimes	240	60	
1/2 min. apr. l'inj.	9.9	»	240	72	
1 » »	9.6	»	240	75	
2 » »	10.0	»	240	60	
3 » »	10.5	»	240	60	
4 » »	10.5	»	240	60	
8 » »	10.5	»	240	60	
12 » »	10.5	»	240	55	Chang. resp.
14 » »	10.6	1 mm	210	50	Accid. card.
15 » »	10.9	2 »	180	45	
16 » »	11.1	16 »	120	40	
17 » »	11.4	22 »	70	35	
18 » »	11.7	22 »	70	30	
19 » »	12.8	22 »	65	—	
20 » »	13.2	24 »	60	30	
21 » »	12.7	14 »	80	20	
22 » »	10.0	10 »	80	—	Arrêt respir.
23 » »	8.8	14 »	70	—	
24 » »	4.5	8 »	60	—	
25 » »	3.3	4 »	60		
26 » »	0.0	—	—	—	Arrêt card.

Ici, bien que la dose absolue de venin soit la même, et que la dose par kilogramme soit plus grande que dans l'expérience 4, les accidents sont plus tardifs. C'est un exemple de différence de sensibilité individuelle au venin, qu'on a maintes occasions d'observer, sans pouvoir actuellement l'expliquer.

Expérience 6. — Lapin de 1920 grammes. Injection de 2.5 milligrammes de venin, soit 1.30 mmgr. par kilogramme.

TEMPS.	Pression artérielle moyenne.	Oscillations cardiaques de la pression.	Rythme cardiaque.	Rythme respiratoire.	REMARQUES.
Avant l'injection	11.6	petites	200	50	
1/2 min. apr. l'inj.	11.0	»	200	60	
1 » »	11.1	»	200	65	
2 » »	11,6	»	200	50	
4 » »	11.9	»	200	50	
8 » »	11.5	»	200	50	
12 » »	11.5	»	200	45	Chang. resp.
13 » »	11.3	4 mm	120	45	Accid. card.
14 » »	11.3	4 »	90	42	
15 » »	11.1	12 »	80	42	
16 » »	11.4	12 »	60	40	
17 » »	11.2	12 »	45	40	
18 » »	11.4	10 »	35	40	
19 » »	13.4	5 »	75	35	
20 » »	14.3	minimes	—	18	
21 » »	11.8	»	—	—	Arrêt respir.
22 » »	7.3	6 mm	100	—	
23 » »	4.8	3 »	120	—	
24 » »	0.0	—	—	—	Arrêt card.

Ces résultats montrent combien était grande la sensibilité au venin du lapin de l'expérience 4, qui, avec une dose de venin représentant seulement les 4/5 en valeur absolue et les 2/3 en valeur relative de la dose employée dans cette expérience 6, a présenté des accidents plus précoces.

Il convient de noter la faiblesse (0.6 centimètre) de la chute primitive de la pression carotidienne.

Expérience 7. — Lapin de 1700 grammes. Injection de 3 milligrammes de venin, soit 1.76 mmgr. par kilogramme.

TEMPS.	Pression artérielle moyenne.	Oscillations cardiaques de la pression.	Rythme cardiaque.	Rythme respiratoire.	REMARQUES.
Avant l'injection	11.2	minimes	210	50	
1/2 min. apr. l'inj.	9.0	»	210	60	
1 » »	7.8	»	210	65	
2 » »	9.2	»	210	60	
3 » »	9.8	»	210	60	
4 » »	10.0	»	210	45	Chang. resp.
6 » »	10.4	»	210	36	
7 » »	11.4	4 mm	150	24	Accid. card.
8 » »	12.4	18 »	60	18	
10 » »	13.1	minimes	120	18	
12 » »	11.3	»	120	12	
13 » »	8.1	5 mm	120	—	Arr. respir.
14 » »	2.3	2 »	60	—	
15 » »	0.0	—	—	—	Arr. cardiaque.

Dans cette expérience, il convient de noter l'importance (3, 4 centimètres) de la chute de pression qui suit l'injection du venin. L'examen très attentif du graphique permet d'admettre qu'en même temps que la pression s'est abaissée, les oscillations cardiaques se sont très légèrement atténuées.

Expérience 8. — Lapin de 2275 grammes. Injection de 3.5 milligrammes de venin, soit 1.54 mmgr. par kilogramme.

Avant l'injection	12.7	minimes	240	80	
1/2 min. apr. l'inj.	12.3	»	240	80	
1 » »	12.3	»	240	110	
2 » »	11.0	»	240	95	
3 » »	10.4	»	240	85	
4 » »	11.1	»	240	60	Chang. respir.
6 » »	11.4	4 mm.	150	48	Accid. card.
8 » »	10.8	7 »	110	30	
9 » »	11.5	10 »	90	—	
10 » »	15.8	24 »	75	24	
11 » »	16.3	minimes	—	20	
12 » »	12.5	5 mm.	100	18	
13 » »	7.7	4 »	90	—	Arrêt respir.
14 » »	2.5	3 »	70	—	
15 » »	0.0	—	—		Arrêt card.

Expérience 9. — Lapin de 1970 grammes. Injection de 4 milligrammes de venin, soit 2.03 mmgr. par kilogramme.

TEMPS.	Pression artérielle moyenne.	Oscillations cardiaques de la pression.	Rythme cardiaque.	Rythme respiratoire.	REMARQUES.
Avant l'injection	11.7	minimes	220	70	
1/2 min. apr. l'inj.	10.5	»	220	70	
1 » »	10.0	»	220	70	
2 » »	8.0	»	220	70	
3 1/2 » »	8.1	»	220	65	Chang. respir.
5 » »	9.4	»	220	48	
6 » »	9.5	»	220	42	
7 1/2 » »	9.7	2 mm.	150	40	Accid. card.
9 » »	11.9	16 »	72	36	
10 » »	12.7	14 »	60	30	
11 » »	13.0	minimes	90	20	
12 » »	12.5	»	80	—	Arrêt respir.
13 » »	6.7	1 mm.	90	—	
14 » »	2.1	5 »	80	—	
15 » »	0.0	—	—	—	Arrêt card.

A noter dans cette expérience la chute primitive de pression, qui atteint 3.7 centimètres de mercure. L'examen du graphique à la loupe révèle une atténuation des oscillations cardiaques de la pression pendant cette chute primitive.

Expérience 10. — Lapin de 1850 grammes. Injection de 4 milligrammes de venin, soit 2.16 mmgr. par kilogramme.

TEMPS.	Pression artérielle moyenne.	Oscillations cardiaques de la pression.	Rythme cardiaque.	Rythme respiratoire.	REMARQUES.
Avant l'injection	10.0	minimes	245	70	
1/2 min. apr. l'inj.	9.7	»	245	70	
1 » »	9.1	»	245	85	
2 » »	7.8	»	245	75	
3 1/2 » »	8.6	»	245	50	Chang. respir.
5 » »	8.9	»	245	42	
6 » »	8.9	12 mm.	70	—	Accid. card.
7 » »	11.4	16 »	55	36	
8 » »	12.6	minimes	96	30	Agitation.
9 » »	10.1	6 mm.	100	—	Arrêt respir.
10 » »	5.3	8 »	60	—	
11 » »	2.0	4 »	60	—	
12 » »	0.0	—	—	—	Arrêt card.

On relève très nettement sur la courbe de pression, au moment de la chute primitive, une atténuation des oscillations cardiaques.

Expériences 11. — Lapin de 2350 grammes. Injection de 6 milligrammes de venin, soit 2.55 mmgr. par kilogramme.

TEMPS.	Pression artérielle moyenne.	Oscillations cardiaques de la pression.	Rythme cardiaque.	Rythme respiratoire.	Remarques.
Avant l'injection	12.1	minimes	250	66	
1/2 min. apr. l'inj.	11.3	»	250	66	
1 » »	9.8	»	250	66	
1 1/2 » »	7.5	»	250	66	
2 » »	8.4	»	250	66	
3 » »	10.2	»	250	60	Chang. resp.
4 » »	10.1	»	250	54	
4 1/2 » »	9.9	3 mm.	115	52	Accid. card.
5 » »	9.8	5 »	100	50	
6 » »	12.5	14 »	50	35	
6 1/2 » »	13.8	24 »	48	28	
7 » »	16.7	minimes	140	24	Agitation.
8 » »	14.5	»	—	—	Arrêt respir.
8 1/2 » »	6.9	1 mm.	30	—	
9 » »	3.7	2 »	30	—	
10 » »	0.0	—	—	—	Arrêt card.

A noter ici une chute primitive de la pression égale à 4.6 centimètres de mercure.

Expérience 12. — Lapin de 2050 grammes. Injection de 7 milligrammes de venin, soit 3.46 mmgr. par kilogramme.

Avant l'injection	12.5	minimes	230	72	
1/2 min. apr. l'inj.	12.5	»	230	72	
1 » »	11.4	»	230	72	
1 1/2 » »	10.5	»	230	72	
2 » »	7.9	»	230	72	
2 1/2 » »	6.6	»	230	72	
3 » »	6.3	»	230	66	Chang. respir.
3 1/2 » »	6.0	»	230	50	Agitation.
4 » »	6.5	»	230	—	
4 1/2 » »	9.3	8 mm	96	30	Accid. card.
5 » »	10.1	12 »	90	15	
6 » »	13.1	minimes	120	—	Arrêt respir.
6 1/2 » »	13.1	»	100	—	Agitation.
7 » »	13.0	»	—	—	
7 1/2 » »	2.7	2 mm	65	—	
8 » »	0.0	—	—	—	

Pendant la chute primitive de la pression, les oscillations d'origine cardiaques deviennent si petites qu'à peine les perçoit-on à la loupe.

Expérience 13. — Lapin de 1720 grammes. Injection de 8 milligrammes de venin, soit 4.65 mmgr. par kilogramme.

TEMPS.	Pression artérielle moyenne.	Oscillations cardiaques de la pression.	Rythme cardiaque.	Rythme respiratoire.	REMARQUES.
Avant l'injection	9.0	minimes	—	85	
1/2 min. apr. l'inj.	8.5	invisibles	—	85	
1 » »	7.3	»	—	85	
2 » »	5.7	»	—	85	
2 1/2 » »	5.3	»	—	80	Chang. respir.
3 » »	5.1	»	—	72	
4 » »	6.7	»	—	48	
5 » »	7.0	minimes	—	18	
5 1/2 » »	9.5	1 mm	54	—	Acc. card. arr. resp.
6 » »	10.9	minimes	72	—	Agitation.
6 1/2 » »	9.1	1 mm	100	—	»
7 » »	6.9	minimes	120	—	»
7 1/2 » »	5.0	»	—	—	»
8 » »	0.0	—	—	—	Arrêt card.

Bien que les oscillations cardiaques de la pression aient toujours été très petites, il est possible de reconnaître une atténuation de leur amplitude pendant la chute primitive de la pression.

Expérience 14. — Lapin de 2500 grammes. Injection de 10 milligrammes de venin, soit 4.5 mmgr. par kilogramme.

TEMPS.	Pression artérielle moyenne.	Oscillations cardiaques de la pression.	Rythme cardiaque.	Rythme respiratoire.	REMARQUES.
Avant l'injection	10.7	minimes	220	70	
1/2 min. apr. l'inj.	10.1	invisibles	—	90	
1 » »	3.8	»	—	85	
1 1/2 » »	2.6	»	—	70	Chang. respir.
2 » »	2.5	»	—	60	
2 1/2 » »	2.8	»	—	60	
3 » »	2.6	»	—	60	
4 » »	3.3	»	—	40	
5 » »	3.6	»	—	30	
6 » »	4.1	1 mm	—	18	
6 1/2 » »	3.9	invisibles	—	—	Arrêt respir.
7 » »	3.3	»	—	—	
7 1/2 » »	0.0	—	—	—	Arrêt card.

Le phénomène essentiel, presque unique, est ici la chute brusque et colossale de la pression sanguine, rappelant tout à fait les chutes de pression anaphylactiques, maintes fois enregistrées au laboratoire.

Expérience 15. — Lapin de 2150 grammes. Injection de 12 milligrammes de venin, soit 5.50 milligr. par kilogramme.

La mort a été presque foudroyante. La respiration est déjà modifiée 1 minute après l'injection du venin ; elle est totalement arrêtée en 3 minutes. Le cœur ne manifeste plus son activité à l'hémodynamomètre à 3 $^1/_2$ minutes. Déjà, pendant l'injection du venin, la pression tombe très brusquement, les oscillations cardiaques disparaissent presque complètement.

Le tableau suivant contient les résultats fondamentaux de mes 15 expériences.

N° d'expérience.	Poids du lapin.	Venin injecté.	Venin pour 1 kg.	Arrêt respiratoire.	Arrêt cardiaque.	Début accidents respiratoires.	Début accidents cardiaques.	Chute primitive de pression.
	gr.	mmgr.		minutes.	minutes.	minutes.	minutes.	cm.
1	1630	1	0.61	44	48	26	30	1.9
2	2000	1.5	0.75	45	48	20	27	1.5
3	2350	1.75	0.74	36	39	17	25	3.9
4	2400	2	0.83	17	21	8	10	1.0
5	2150	2	0.93	22	26	12	14	1.3
6	1920	2.5	1.30	21	24	12	13	0.6
7	1700	3	1.76	13	15	4	7	3.4
8	2275	3.5	1.54	13	15	4	6	2.3
9	1970	4	2.03	12	15	3.5	7.5	3.7
10	1850	4	2.16	9	12	3.5	6	2.2
11	2350	6	2.55	8	10	3	4.5	4.6
12	2050	7	3.46	6	8	2.5	3.5	6.5
13	1720	8	4.65	5.5	8	2.5	—	3.7
14	2500	10	4.00	6.5	7.5	1.5	—	8.2
15	2150	12	5.50	3	3.5	1	—	—

L'examen de ce tableau montre très nettement que, pour étudier l'action du sérum antivenimeux, il faut employer des doses de 2 à 4 milligrammes de venin. Pour des doses moindres, l'expérience comporterait des causes d'erreur trop grandes, dues aux variations individuelles de sensibilité ; pour des doses supérieures, la destruction d'une partie du venin par le sérum ne se traduirait que par une modification légère dans les durées, modification qui pourrait s'interpréter par les différences de sensibilité individuelles. Avec des doses de 2 à 4 milligrammes, par contre, la destruction de la moitié du

venin employé se traduit par une survie au moins double, sans qu'il soit possible de songer à la rapporter à des différences de sensibilité que je n'ai jamais vues avoir une action aussi importante.

* * *

En faisant cette étude préliminaire, j'ai observé un fait que je considère comme fort important, et sur lequel il convient d'insister : c'est cette chute primitive et — au moins pour les faibles doses de venin — temporaire de la pression artérielle.

Des observations résumées ci-dessus, il résulte que cette chute de pression suit presque immédiatement l'injection du venin, qu'elle dure quelques minutes et qu'elle est souvent accompagnée d'une atténuation des oscillations cardiaques de la pression. J'ajoute que le phénomène s'accentue en général avec la dose de venin injectée, jusqu'à faire disparaître toutes les autres modifications de pression, à partir de la dose de 10 milligrammes.

Or, pour qui a vu faire les innombrables expériences d'anaphylaxie réalisées depuis deux ans au laboratoire de physiologie de Lausanne, ce phénomène rappelle ce qu'on observe, chez le lapin, quand la réaction anaphylactique est faible. La réaction anaphylactique étant, d'après M. Arthus, une réaction d'intoxication protéique, si l'assimilation que je propose est exacte, la chute de pression, que je puis relever dans toutes mes expériences, est le témoin d'une intoxication protéique légère.

Dès lors, dans les phénomènes consécutifs à l'injection de venin de cobra dans les veines du lapin, il conviendrait de distinguer et de séparer ce qui appartient à l'intoxication protéique et ce qui appartient à l'intoxication venimeuse proprement dite, cette dernière prédominant avec les doses faibles, celle-là prédominant avec les doses fortes de venin.

Cette intoxication protéique m'a paru mériter d'être examinée d'un peu plus près ; je transcris ci-dessous le résultat de cet examen.

J'ai recherché tout d'abord cet abaissement précoce de la pression artérielle dans les très nombreuses courbes d'intoxication venimeuse que j'ai obtenues en étudiant l'action du sérum antivenimeux. Dans toutes, j'ai relevé cet abaissement, se produisant toujours 1/2 minute environ après l'injection du venin et durant généralement de 2 à 6 minutes.

Dans 41 cas, il a été injecté 2 milligrammes de venin ; la chute primitive de pression n'a jamais fait défaut ; elle a varié de 0.5 à 3.2 centimètres

de mercure, la valeur moyenne, calculée d'après tous les cas, étant de 1.7 centimètre de mercure.

Dans 9 cas, il a été injecté 4 milligrammes de venin, la chute de pression, qui n'a jamais manqué, a varié de 1.1 à 6.1 centimètres de mercure, avec une valeur moyenne de 2.7 centimètres de mercure.

On ne saurait prétendre d'ailleurs que cet abaissement de pression soit la conséquence de l'injection en tant qu'injection et qu'elle se produirait quelle que soit la substance injectée. J'ai examiné toutes les courbes recueillies au laboratoire pour l'étude de la séro-anaphylaxie du lapin, et j'ai pu me persuader par ces courbes que les injections de substances très variées, pratiquées chez le lapin neuf, ne déterminent jamais le moindre abaissement de pression. C'est notamment le cas des substances suivantes : sérum de cheval, sérum de cobaye, sérum de canard, blanc d'œuf de poule dilué au tiers par l'eau salée, protéoses de Witte, gélatine, salive humaine, solution de glycocolle, solutions de tyrosine, émulsions d'argile, émulsions de cire d'abeilles, émulsions de fines poussières charbonneuses. Dans tous les cas, la pression s'est conservée sans modification.

Dans cette revue de graphiques, je n'ai trouvé, chez des lapins neufs, un abaissement de pression analogue à celui que j'ai observé dans mes expériences, qu'à la suite d'injections intraveineuses de macérations d'organes. Voici les nombres :

Nature de l'injection.	Abaissement de la pression.	Nature de l'injection.	Abaissement de la pression.
5 cc. macération de reins	1.6 cm.	10 cc. macération de foie	3.0 cm.
2 cc. » »	4.4 »	5 cc. » »	0.8 »
5 cc. » »	2.8 »	10 cc. » reins	2.4 »

Dans tous ces cas, l'abaissement de pression s'est produit aussitôt après l'injection ; dans tous ces cas, il a duré de 2 à 6 minutes.

Comme il s'agit ici incontestablement d'accidents dus aux substances protéiques des macérations, il est naturel de considérer la chute primitive de la pression dans l'intoxication venimeuse comme un indice d'une intoxication protéique.

Ce sont encore des faits analogues qu'on observe chez les lapins anaphylactisés dans deux cas : soit quand l'anaphylaxie est faible, soit quand la substance injectée est peu toxique : au lieu d'observer alors la chute colossale et durable de la pression, caractéristique de la réaction anaphylactique, on note une chute modérée et temporaire. En voici des exemples trouvés parmi les graphiques de réaction anaphylactique obtenus au laboratoire.

Le lapin a été anaphylactisé par injections de	La réaction anaphylactique a été provoquée par injections de	Abaissement de la pression.
Sérumalbumine de cheval	Sérum de cheval	0.8 cm.
Gélatine	»	2.4
Salive humaine	»	2.4
»	Salive humaine	3.6
»	Salive bouillie	2.8
»	Salive chauffée à 80°	1.6
Peptone de Witte	Peptone de Witte	3.8
»	»	1.2
»	Sérum de cheval	1.9
Sérum coagulé de cheval	»	2.4
»	»	4.6
»	»	3.2
Sérum de cheval	Sérum de cobaye	4.2
Blanc d'œuf de poule	Blanc d'œuf	2.4
Sérum de cheval	Sérum chauffé à 90°	1.2
»	Sérum bouilli	0.8
Sérum de cheval 1 fois 8 jours avant	Sérum de cheval	3.2
» » 7 »	»	1.8
» » 9 »	»	2.0

Dans toutes ces observations, la chute de pression a été de courte durée.

N'oublions pas d'ailleurs qu'avec les doses fortes de venin que j'ai employées, la chute de pression ressemble à s'y méprendre à une chute de forte réaction anaphylactique aux points de vue de sa brusquerie, de sa grandeur, et en général de tous ses caractères.

Et tout cela justifie, me semble-t-il, l'opinion que j'ai émise, à savoir que la chute primitive de pression, notée dans tous mes graphiques d'envenimation, est l'indice d'une intoxication protéique.

Sans doute, dans la réaction anaphylactique, on peut généralement noter la polypnée, et les chiffres que j'ai donnés n'indiquent pas ce phénomène chez les lapins soumis à l'action du venin de cobra. Mais souvent cette polypnée se réduit à une simple accélération respiratoire ; quelquefois même, on ne peut constater aucun changement de rythme.

Dans son mémoire sur la séro-anaphylaxie du lapin (*Arch. internat. de physiol.* 1909, VII, 471-526), Arthus écrit :

" Enfin, et tout à fait exceptionnellement, j'ai constaté une absence complète de modifications respiratoires (deux exemples sur plus de cent expériences), bien qu'il y ait eu abaissement de la pression carotidienne.

" Donc, bien que la polypnée le plus souvent, l'accélération respiratoire seulement dans quelques cas, soient des phénomènes à peu près constants de la réaction anaphylactique, ils ne présentent pas le caractère absolu de l'abaissement de la pression carotidienne (p. 485) „.

Un peu plus loin, p. 491, à propos de l'ovo-anaphylaxie, et dans le résumé d'une expérience sur un lapin ovo-anaphylactisé, ayant reçu une injection intraveineuse de blanc d'œuf et manifesté une chute de pression de 24 millimètres de mercure, Arthus écrit :

" Sur la courbe respiratoire, je n'ai relevé aucune modification notable et particulièrement aucune polypnée, aucune accélération. „

Enfin, dans le paragraphe 13, traitant de la période latente ou de l'incubation de l'anaphylaxie, Arthus rapportant l'observation de trois lapins préparés par une injection faite 8 jours auparavant, écrit :

" Il n'y a eu aucune modification respiratoire. Notons incidemment que le phénomène le plus constant, le plus délicat de la réaction anaphylactique est l'abaissement de la pression carotidienne „.

Dans sa thèse, des accidents consécutifs à l'injection intraveineuse de macérations d'organes (Lausanne 1910), Mlle Rogovine écrit dans ses conclusions :

" L'injection intraveineuse de liquides de macérations d'organes et notamment de reins de lapins, pratiquée chez le lapin, dans les conditions que nous avons adoptées dans nos recherches, détermine des accidents dans la plupart, sinon dans la totalité des cas. Ces accidents sont essentiellement un abaissement de la pression artérielle, une accélération respiratoire et un retard de coagulation du sang. Ce sont les phénomènes qu'on observe chez le lapin dans l'intoxication anaphylactique.

" Il importe de remarquer que seul le retard de coagulation est de même grandeur que celui qu'on observe en anaphylaxie. La chute de pression et l'accélération respiratoire sont au contraire beaucoup plus faibles et beaucoup moins durables qu'en anaphylaxie. „

Voici le résumé des résultats de Mlle Rogovine :

No d'expérience.	Rythme respiratoire avant l'injection.	Rythme respiratoire maximum.	Durée de l'accélération respiratoire.
1	65 par minute.	250 par minute.	5 minutes.
2	70 »	90 »	6 »
3	40 »	70 »	6 »
4	60 »	60 »	—
5	60 »	90 »	6 »
6	60 »	120 »	4 »
7	50 »	85 »	5 »

Dans toutes ces expériences, on a constaté une chute de pression. Or il y a un cas où la chute de pression n'a pas été accompagnée de l'accélération respiratoire ; et ce n'est que dans un cas qu'il y a eu polypnée.

Ceci rappelé, voyons comment se sont comportés mes lapins dans les 15 expériences que j'ai précédemment décrites. Le tableau suivant contient les renseignements essentiels.

No d'expérience.	Rythme respiratoire avant l'injection.	Rythme respiratoire maximum.	Durée de l'accélération respiratoire.
1	45 par minute.	50 par minute.	3 minutes.
2	45 »	80 »	3 »
3	70 »	85 »	2 »
4	65 »	65 »	—
5	60 »	75 »	1 »
6	50 »	65 »	1 »
7	50 »	65 »	2 »
8	80 »	110 »	3 »
9	70 »	70 »	—
10	70 »	85 »	2 »
11	66 »	66 »	—
12	72 »	72 »	—
13	85 »	85 »	—
14	70 »	90 »	1 »
15	—		—

Sans doute l'accélération respiratoire manque dans 6 cas sur 15, sans doute elle est toujours petite, sans doute elle est de très courte durée, sans doute elle se manifeste surtout avec les doses faibles de venin. Mais pour-

tant elle existe au moins assez souvent. Elle constitue donc, me semble-t-il, un renseignement intéressant, confirmant dans une modeste mesure la conclusion que j'ai tirée de l'étude des modifications primitives de la pression sanguine.

Parfois d'ailleurs, j'ai noté cette même accélération respiratoire, plus importante et de plus longue durée. En voici deux exemples, dans lesquels cette accélération confine à la polypnée.

Expérience 16. — Lapin non pesé. Injection intra-veineuse de 2 milligrammes de venin. Chute primitive de pression de 3.0 centimètres de mercure.

Voici les modifications du rythme respiratoire.

TEMPS	Rythme respiratoire.	TEMPS	Rythme respiratoire.
Avant l'injection	66	6 minutes après l'injection	96
1 minute après l'injection	150	8 » »	80
2 » »	180	10 » »	70
4 » »	150		

Expérience 17. — Lapin non pesé. Injection intraveineuse de 4 milligrammes de venin. Chute primitive de pression de 1.1 centimètre de mercure.

Voici les variations du rythme respiratoire.

TEMPS	Rythme respiratoire.	TEMPS	Rythme respiratoire.
Avant l'injection	60	6 minutes après l'injection	100
1 minute après l'injection	160	8 » »	80
2 » »	180	10 » »	60
4 » »	140		

Ces deux cas sont tout à fait comparables aux cas de réaction respiratoire précédemment signalés, à la suite de l'injection intraveineuse de macérations d'organes.

Parmi les symptômes de l'intoxication protéique, il faut noter, chez le lapin, le retard de coagulation du sang. Ce phénomène est signalé par Mlle Rogovine dans ses expériences rappelées ci-dessus sur l'intoxication par

les macérations d'organes. Il est également signalé dans l'intoxication protéique des lapins anaphylactisés. " L'injection intraveineuse d'une liqueur albumineuse, pratiquée chez le lapin séro-anaphylactisé, détermine un retard de coagulation, (mais non pas une incoagulabilité absolue) du sang. „ (M. Arthus. La séro-anaphylaxie du lapin 2e mémoire, *Arch. int. physiol.*, 1910, IX, 156-177).

Ce même symptôme s'observe dans l'intoxication par le venin de cobra : à la suite de l'injection intraveineuse de 2 mmgr. de ce venin, le sang qui coagulait auparavant en 5.8 minutes ne coagule plus qu'en 15.40 minutes, ainsi qu'il résulte des recherches faites au laboratoire de physiologie de Lausanne (Mlle Silberminz. Le sang des animaux intoxiqués par le venin de cobra. *Thèse de la fac. de méd. de Lausanne*, 1910).

De tous ces faits, je tire cette conclusion que les modifications primitives de la pression et de la respiration, qu'on observe à la suite de l'injection intraveineuse de venin de cobra chez le lapin, sont l'indice d'une intoxication protéique, comparable à celle qu'on observe à la suite d'injections intraveineuses d'extraits d'organes chez le lapin normal, ou à la suite d'injections de liqueurs protéiques chez le lapin anaphylactisé.

Le venin de cobra renferme d'ailleurs des substances protéiques.

Calmette, dans son ouvrage sur les Venins, écrit page 169 :

" Tous les venins présentent la plupart des réactions chimiques qui caractérisent les protéides.....

„ D'après C.-J. Martin et Mac Garvie Smith, les albumoses des venins de Colubridae sont des hétéro-albumoses et des proto-albumoses et peut-être des deutéro-albumoses.....

„ Les principes actifs du venin sont des proto- et des hétéro-albumoses, les albumines qu'il renferme étant dépourvues de toute toxicité. „

R. Norris Wolfenden (*Journ. of physiol.*, VII, 327-356) indique que le venin de cobra dissous dans le chlorure de sodium à 5 pour 1000, et légèrement acidulé par l'acide acétique, devient faiblement opalescent à 60°, donne des flocons à 75° (globuline), et, après filtration de ces flocons, redevient opalescent à 80°. Il contient, d'après cet auteur, une globuline, une albumine et une substance incoagulable, toutes trois toxiques.

T.-J.-H. Warden (*Chem. News*, CVII et CCIX) signale la production d'un coagulum dans le venin de cobra à 79-85°.

S. Weir Mitchel et Edward T. Reichert (*Jahresb. f. Tierch.*, XVII, 332) décrivent dans ce venin des globulines et des peptones.

Kanthack (*Journ. of physiol.*, XIII, 272-299) étudie les albumoses du venin de cobra et nie la présence de globulines.

Et ceci suffit, me semble-t-il, pour établir que le venin de cobra est un liquide protéique.

* * *

J'ai indiqué ci-devant la différence de réceptivité au venin des différents individus : le lapin de l'expérience 4 meurt en 21 minutes, le lapin de l'expérience 5 en 26 minutes, pour une même dose de venin, 2 milligrammes, et pour une proportion de venin plus forte pour le second que pour le premier (0.93 par kilogramme pour le second et 0.83 pour le premier). Le lapin de l'expérience 12, avec 7 milligrammes de venin, soit 3.46 mmgr. par kilogr., meurt en 8 minutes, comme le lapin de l'expérience 13 avec 8 milligrammes, soit 4.65 mmgr. par kilogr., etc. La sensibilité des divers lapins à l'intoxication venimeuse proprement dite est donc nettement distincte.

De même, la sensibilité des divers lapins à l'intoxication protéique varie suivant les sujets. Le lapin de l'expérience 3 présente une chute de pression de 39 millimètres pour 1.75 milligramme de venin, soit 0.74 mmgr. par kilogramme ; le lapin de l'expérience 4 ne présente qu'une chute de pression de 10 millimètres pour 2 milligrammes de venin, soit 0.83 mmgr. par kilogramme, etc.

D'autre part, un animal très sensible au venin peut être peu sensible à la protéine et inversement. Voici, par exemple, le lapin de l'expérience 4 qui meurt en 21 minutes avec 2 milligrammes de venin, manifestant ainsi une grande sensibilité, alors qu'il ne présente qu'une faible chute de pression, 10 millimètres, manifestant ainsi une faible sensibilité à l'égard des protéines toxiques. Voici par contre le lapin de l'expérience 3 qui meurt en 39 minutes avec 1.75 milligramme de venin, manifestant ainsi une faible sensibilité, et qui présente une chute de pression de 39 millimètres, manifestant ainsi une grande sensibilité pour les protéines.

J'ai été ainsi amenée à penser que, pour une même dose de venin, on trouverait peut-être des lapins présentant les accidents de l'envenimation proprement dite et mourant par action du venin et d'autres lapins présentant les accidents de l'intoxication protéique assez graves pour provoquer la mort avant que les accidents typiques de l'envenimation se soient manifestés.

Cela n'est pas une simple vue de l'esprit, ainsi que le montrent les expériences suivantes.

Expérience 18. — Un lapin de 1750 grammes a reçu en injection intraveineuse 4 milligrammes de venin, soit 2.28 mmgr. par kilogramme. Avant cette injection, la pression artérielle était de 10 4 centimètres de mercure ; 1/2 minute après la fin de l'injection, elle était de 7.7 centimètres ; 1 minute après l'injection, elle tombait à 3.0 centimètres, pour se maintenir à ce niveau pendant 5 minutes, puis le cœur cessait de battre et la pression tombait à 0.

Il suffit de comparer ces résultats à ceux de ma 10e expérience, dans laquelle la dose totale de venin a été de 4 milligrammes, soit 2.16 mmgr. par kilogramme, pour juger de la différence fondamentale des courbes. Dans l'expérience 10, le lapin est mort d'intoxication venimeuse ; ici il est mort d'intoxication protéique.

Il faut noter que, dans cette expérience 18, malgré la gravité de l'intoxication protéique, il n'y a pas eu accélération respiratoire.

Expérience 19. — Un lapin de 1850 grammes a reçu en injection intraveineuse 4 milligrammes de venin, soit 2.16 mmgr. par kilogramme, comme dans l'expérience 10.

La courbe obtenue ici n'est pas typique, parce que la respiration artificielle pratiquée 3 minutes après l'injection du venin a modifié la pression ; cependant, on constate que la pression tombe malgré la respiration artificielle, entre la 6e et la 7e minute et que l'arrêt du cœur se produit à 7 minutes.

Le point le plus intéressant de cette expérience est l'existence d'une accélération respiratoire très nette 1 $^1/_2$ minute après l'injection du venin, alors que la pression artérielle s'abaissait rapidement : de 75 par minute avant l'injection, le nombre des respirations est passé à 100.

Expérience 20. — Un lapin a reçu en injection intraveineuse 3.5 milligrammes de venin de cobra. La pression s'est abaissée presque instantanément, et, déjà 45 secondes après l'injection, elle est tombée de 12.0 à 3.8 centimètres de mercure. L'arrêt du cœur se produit, sans que la pression se soit relevée, 3 $^1/_2$ minutes après l'injection. La respiration s'est temporairement accélérée pendant la seconde minute, passant de 50 à 80 par minute.

Expérience 21. — Un lapin de 2780 grammes a reçu en injection intraveineuse 4 milligrammes de venin. Il a présenté une agitation extrême à plusieurs reprises pendant la survie, aussi n'ai-je pu noter que très imparfaitement les variations du rythme respiratoire. Voici les renseignements que j'ai pu recueillir.

TEMPS	PRESSION CAROTIDIENNE.	RYTHME RESPIRATOIRE.
Avant l'injection	12.8 cm.	45 p. min.
1/2 minute après l'injection	11.7	—
1 » »	9.8	66 »
1 1/2 » »	7.3	—
2 » »	6.2	110 »
3 » »	4.3	66 »
4 » »	1.8	—
5 » »	0.0	—

CONCLUSIONS.

En examinant les courbes de pression carotidienne obtenues chez les lapins intoxiqués par injections intraveineuses de venin de cobra, on constate des différences absolues entre les effets des doses faibles et ceux des doses fortes.

Avec les premières, à une phase d'incubation sans grands troubles circulatoires, succède une phase de modifications profondes : d'abord exagération considérable des oscillations cardiaques de la pression, puis élévation considérable de la pression moyenne, enfin chute assez rapide, mais non instantanée de la pression.

Avec les secondes, il se produit, presque aussitôt après l'injection, une chute brusque de la pression artérielle, chute ayant les caractères de la chute observée dans la réaction anaphylactique.

Avec des quantités intermédiaires, les effets se combinent et on observe d'abord une chute de pression, ensuite une augmentation de pression avec exagération des oscillations cardiaques.

Cette chute primitive de pression, atténuée en grandeur et en durée, s'observe d'ailleurs, même avec de faibles doses de venin ; elle ne manque jamais. Elle peut être considérée comme l'indice d'une intoxication protéique légère, distincte et indépendante de l'intoxication venimeuse proprement dite.

On trouve d'ailleurs, dans les tracés respiratoires, sinon dans tous les cas, au moins dans un assez grand nombre, la marque d'une accélération respiratoire modérée et de courte durée, correspondant à la dépression artérielle. Exceptionnellement, l'accélération respiratoire confine à la polypnée. Enfin le sang présente un retard notable de coagulation. Or l'accélération respira-

toire ou la polypnée temporaires et le retard de la coagulation du sang sont, chez le lapin, des phénomènes d'intoxication protéique. Le venin de cobra contient du reste, au dire des auteurs qui en ont étudié la composition, des substances protéiques.

Dans quelques cas assez rares, l'intoxication protéique se manifeste dans toute sa gravité pour de faibles doses de venin et détermine la mort avant que les phénomènes essentiels de l'intoxication venimeuse aient eu le temps de se manifester.

La connaissance de cette intoxication protéique rend compte des anomalies apparentes de l'envenimation.

Pour les recherches que je poursuis sur la sérothérapie antivenimeuse, j'ai été amenée à choisir des doses faibles de venin, voisines de 2 milligrammes, parce que c'est avec ces doses que les phénomènes sont le plus nettement différenciés, parce que la durée de la survie présente les plus grandes variations pour de petites variations de la dose au voisinage de cette quantité, sans qu'il y ait lieu de tenir grand compte des variations individuelles, parce qu'enfin la réaction d'intoxication protéique évolue complètement pendant la période d'incubation et qu'il est ainsi possible d'étudier l'intoxication venimeuse rigoureusement pure.